



腎臓疾患であるアルポート症候群の 治療薬の開発 —4型コラーゲン三量体形成能解析系による 薬効評価系の確立—

研究・開発機関 : 神戸大学
 利用施設 : 研究室の64ビットPC12core、スーパーコンピュータ「京」
 計算規模 : 京コンピュータ: 94,320ノード時間積(144ノード)
 利用ソフトウェア : Molecular Operating Environment (MOE)、GROMACS

Before

- 腎臓の糸球体基底膜は4型コラーゲン(たんぱく質)である $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖という三量体から構成されていますが、アルポート症候群の患者は、この三量体が形成できないという特徴を持っています。
- 治療薬の開発には、その治療により三量体形成能が回復するかどうかを評価する必要がありますが、その手段は見つかっていませんでした。

After

- ホモロジーモデリング(立体構造モデルの構築方法)により三量体形成能のコンピュータ解析が可能になりました。正常型では三量体は形成されますがアルポート症候群患者では形成されることが分かりました。
- 現在開発中の治療方法により、三量体形成能が回復することも証明でき、計算機を用いた治療効果判定システムの確立に成功しました。

背景と目的

アルポート症候群は遺伝性の腎臓の疾患で、さまざまな遺伝形式のタイプが存在します。最も多いタイプはX染色体連鎖型で、男性患者では通常20-30歳代で腎不全へと進行します。末期腎不全へと進行すると、透析や腎臓移植による治療が必要となり、生活の質(Quality of Life)が極端に低下してしまいます。

このX染色体連鎖型アルポート症候群の患者は4型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖をコードする遺伝子に異常があり、5鎖を正しく作ることができません。腎臓の糸球体基底膜においては、この $\alpha 5$ 鎖が、 $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖とともに三量体を形成し基底膜が構成されるので、 $\alpha 5$ 鎖を作れない場合には腎臓がダメージを受け、最終的に末期腎不全へと進行してしまいます。

現在アルポート症候群患者でも $\alpha 5$ 鎖を作れるようにする核酸医薬という治療薬を開発しています。この治療薬の有効性を証明するために、通常は、動物モデルを作成し、それに対し治療薬の投与を行い、有効性を判定する方法を採ります。しかし、評価結果を得るまでには非常に長い時間がかかり、今後の薬の実用化を考慮すると短時間で簡潔に治療効果を評価する方法の開発が必要となります。

そこで、京コンピュータなどのスパコンを用いた三量体形成能による薬効評価システムの開発が必要となってきました。

利用成果

立体構造の計算機解析: ヒトの4型コラーゲン三量体の構造は現在までに解析されていなかったため、最初にホモロジーモデリングという手法で正常型4型コラーゲン三量体の立体構造を解析することにしました。

ホモロジーモデリングは似ている立体構造を鋳型に用い、立体構造を計算機で解析する手法です。具体的には今回、三量体のらせん構造部はマウスのコラーゲン三量体($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$)の構造を、NC1ドメイン(コラーゲン同士の結合を行う部位)はウシの4型コラーゲンの構造を鋳型に用いました。

マウスのコラーゲン三量体の構造には $C\alpha$ 原子の情報しか含まれておらず、ホモロジーモデリングに必要な $C\alpha$ 以外の主鎖の原子(N, C, H, O)と側鎖の原子を追加しました。そして、らせん部とNC1ドメインを鋳型として用いてヒトの4型コラーゲン三量体($\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$)ホモロジーモデリングを行いました。

その際、コラーゲン三量体は分子量が非常に大きいため水分子配置では計算エラーが発生すると共に、計算が可能であっても解析には膨大な計算時間が必要であることから、仮想溶媒の条件を用い、京コンピュータを利用して解析を進めることにしました。

正常および重症型の計算結果: 正常の4型コラーゲン三量体の構造(計算結果)を図1①に示します。同様に解析された、重症型アルポート症候群の患者のコラーゲン三量体構造は②に示します。①と②の構造を比較すると分かるように、重症患者では紐のように伸びていたコラーゲン三量体が糸くずのように凝集していることが明らかになりました。このような構造では、腎臓の糸球体基底膜を形作ることはできません。

患者型遺伝子に作用させたコラーゲン三量体の構造: それに対して、開発中の核酸医薬を②の患者型遺伝子に作用させたコラーゲン三量体の構造は③になります。

③の治療後のコラーゲン三量体構造と①の正常型の構造を見比べると、とても似ていることが一目で分かります。この結果は、核酸医薬を②の患者型遺伝子に作用させることで①の正常型のコラーゲン三量体構造に戻せることを示しています。

実際、この治療効果は動物実験でも再現できており、計算機による評価は治療薬の実用化に向けた強力な手法となると期待できることが確認できました。

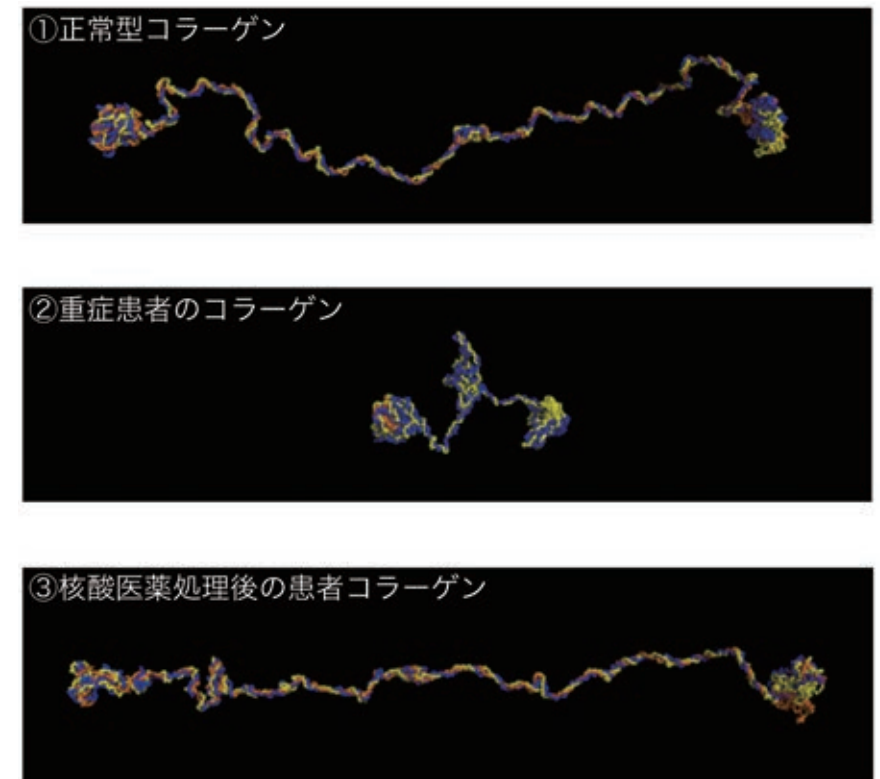


図1 4型コラーゲン三量体の構造(計算結果)